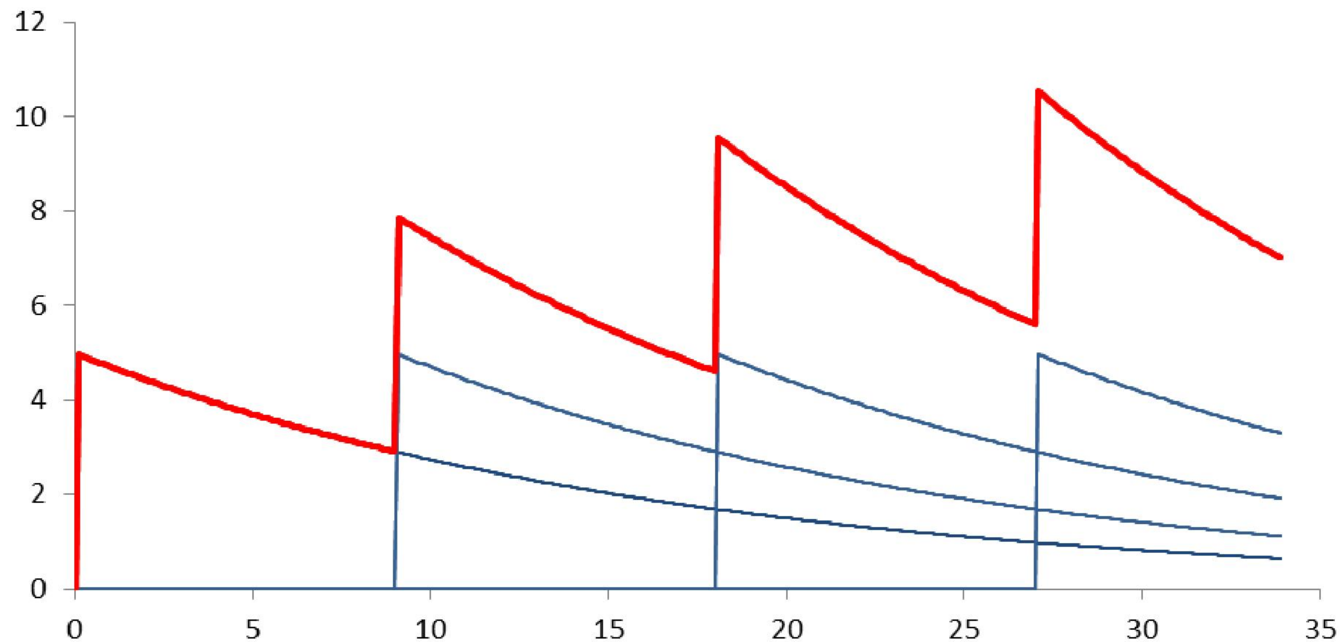
DƯỢC ĐỘNG HỌC

ĐƯỜNG TIÊM TĨNH MẠCH ĐA LIỀU



TS. Nguyễn Thành Hải

Bộ môn Dược lâm sàng

MỤC TIÊU HỌC TẬP

- 1. Trình bày phương trình nồng độ thuốc theo thời gian và mô tả đồ thị ứng với phương trình này.

- 2. Trình bày được cách tính và ý nghĩa của một số thông số dược động học đặc trưng: Hệ số tích lũy (R), hệ số dao động (ϕ), nồng độ đỉnh (C_{peak}), nồng độ đáy (C_{trough}) và nồng độ trung bình ở trạng thái cân bằng.

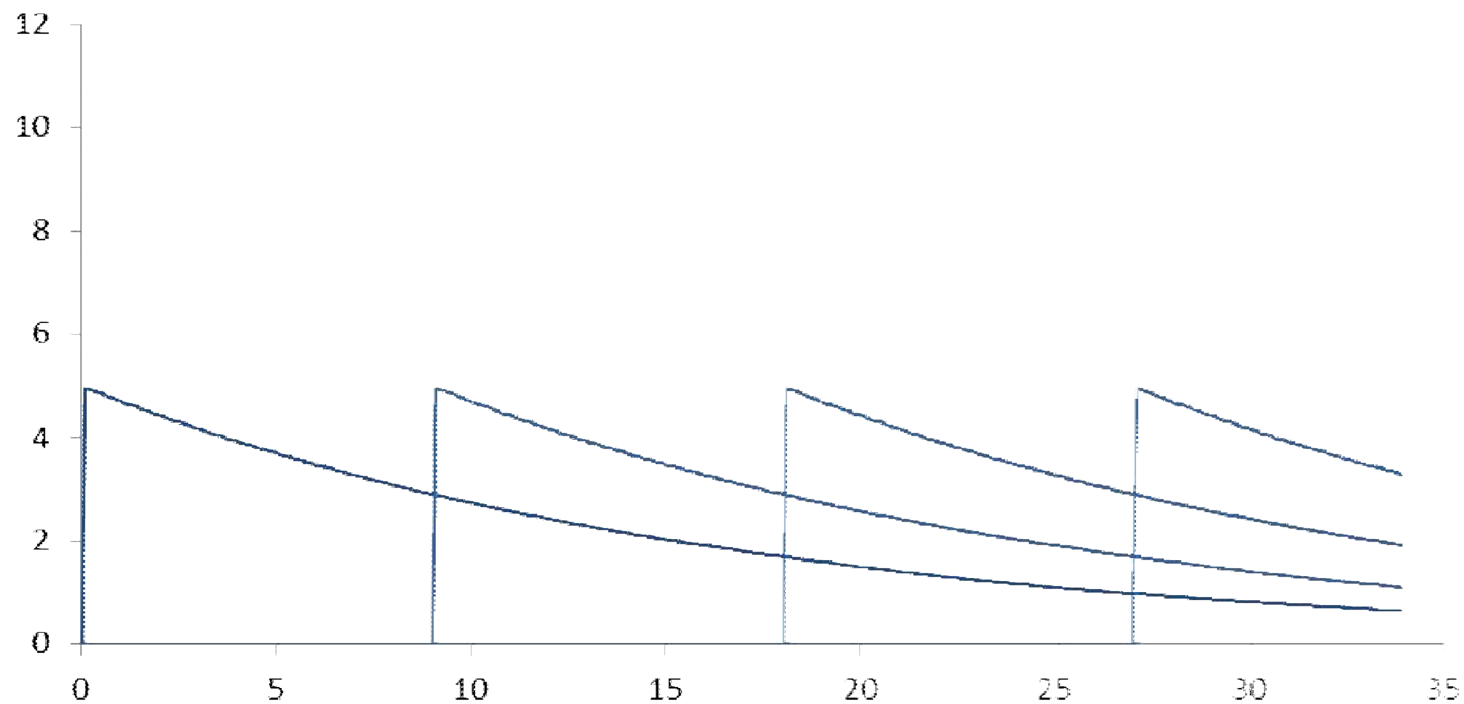
VỊ TRÍ BÀI HỌC TRONG CHƯƠNG TRÌNH

1. Một số mô hình dược động học thường gặp
2. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch

2. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch (tiếp)
3. Dược động học đường uống

4. Dược động học đường truyền tĩnh mạch
5. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch liều lặp lại

TIÊM TĨNH MẠCH LIỀU LẶP LẠI



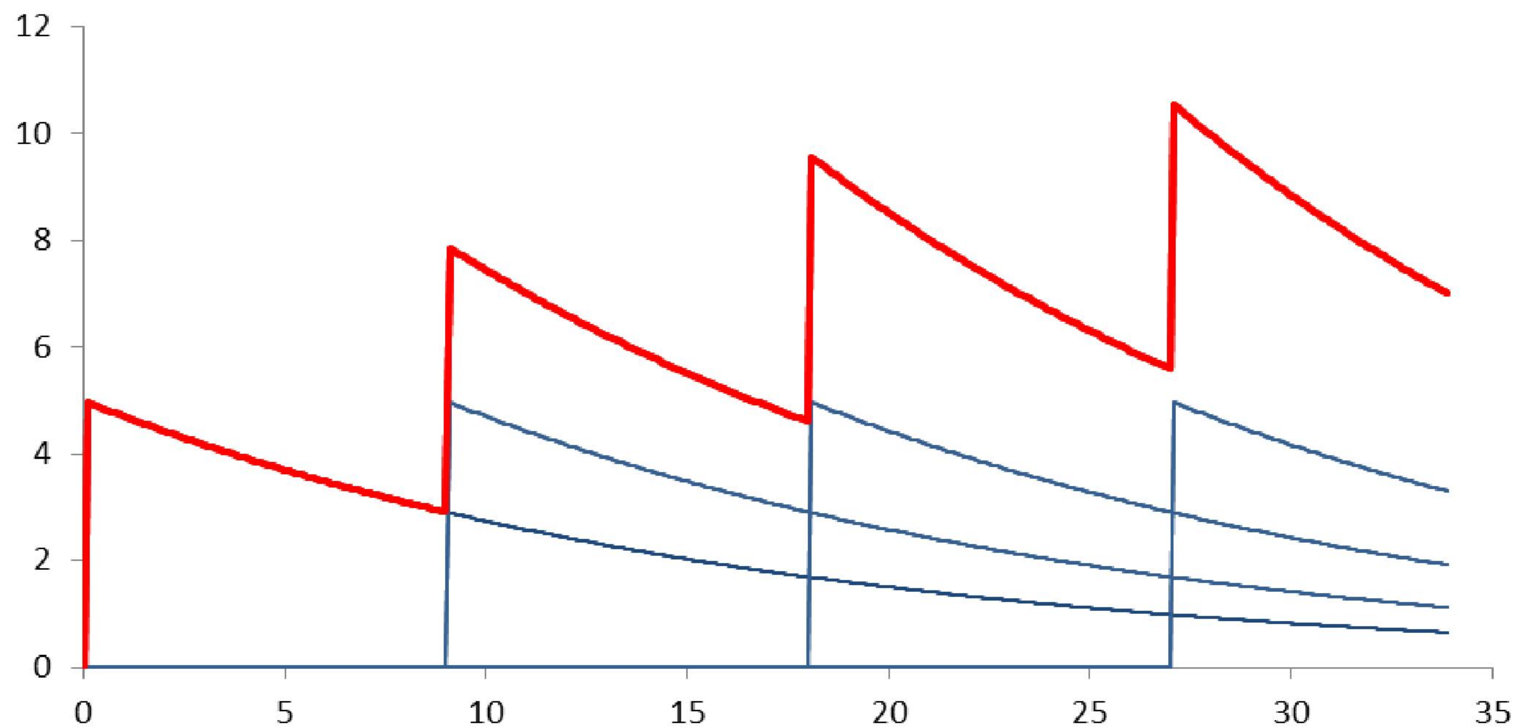








TIÊM TĨNH MẠCH LIỀU LẶP LẠI



1. PHƯƠNG TRÌNH NỒNG ĐỘ THUỐC THEO THỜI GIAN

Giả sử thuốc được tiêm tĩnh mạch đa liều với khoảng cách đưa liều là Ʈ. Cần xác định nồng độ thuốc sau n lần đưa liều.

- Lượng thuốc của liều thuốc đầu là: $A - A_0.e^{-ke.t}$
- Lượng thuốc của liều thuốc 2 là: $A = A_0.e^{-ke.(t-\tau)}$

……………………………………………

- Lượng thuốc của liều thuốc n là: $A = A_0.e^{-ke.(t-(n-1).\tau)}$

1. PHƯƠNG TRÌNH NỒNG ĐỘ THUỐC THEO THỜI GIAN

Lượng thuốc trong cơ thể tại thời điểm t bằng tổng lượng thuốc của n liều tại thời điểm t:

$$A_n = A_0.e^{-ke.t} + A_0.e^{-ke.(t-\tau)} + A_0.e^{-ke.(t-2.\tau)} + \dots + A_0.e^{-ke.(t-(n-1)\tau)}$$



$$A_n = A_0.e^{-ke.t} + A_0.e^{-ke.t}e^{ke.\tau} + A_0.e^{-ke.t}.e^{2.ke.\tau} + \dots + A_0.e^{-ke.t}.e^{(n-1).ke.\tau}$$



$$A_n = \frac{(1-e^{ke.\tau})(1+e^{ke.\tau}+e^{2.ke.\tau}+\dots+e^{(n-1).ke.\tau})}{1-e^{ke.\tau}}A_0.e^{-ke.t}$$

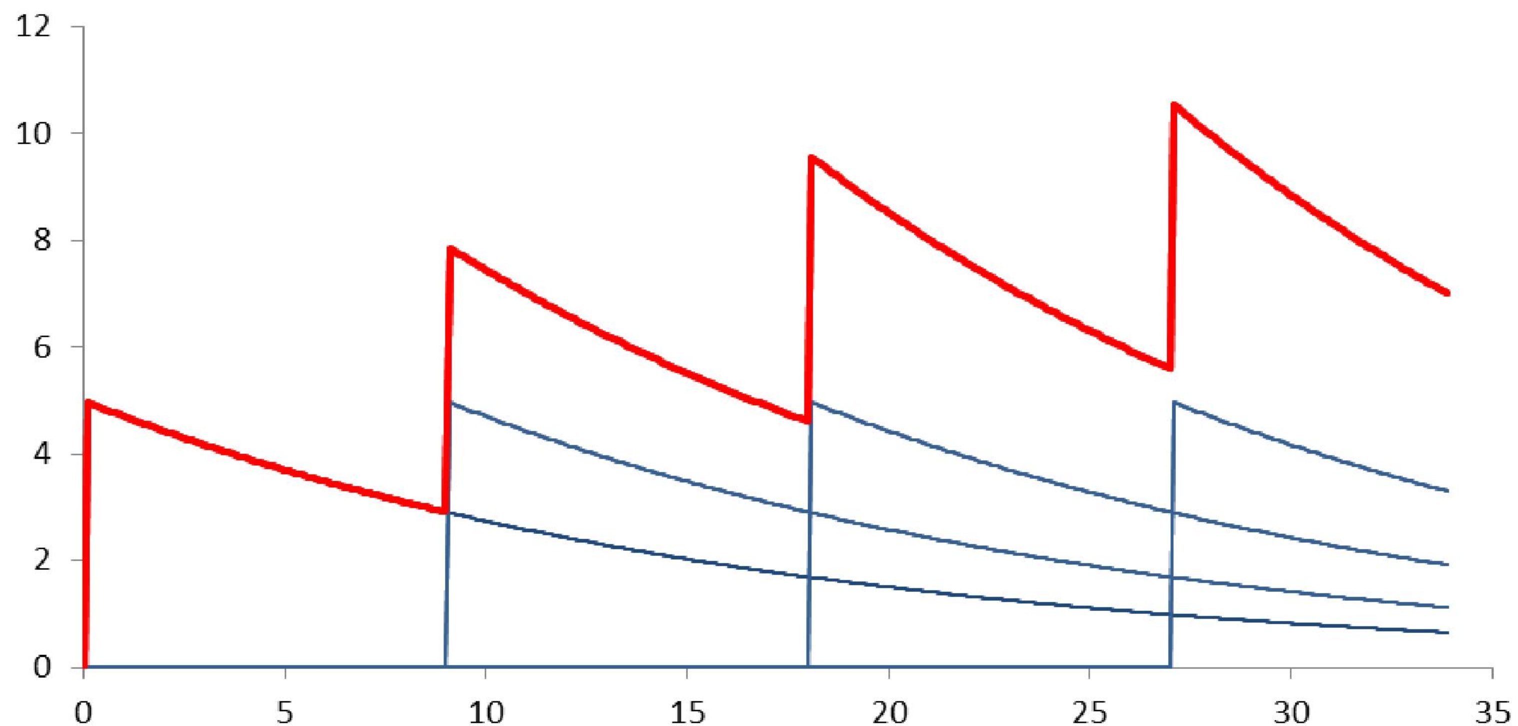


$$A_n = \frac{1-e^{n.ke.\tau}}{1-e^{ke.\tau}}A_0.e^{-ke.t}$$



Phương trình sau liều đầu tiên

1. PHƯƠNG TRÌNH NỒNG ĐỘ THUỐC THEO THỜI GIAN



$$A_n = \frac{1 - e^{n.ke.\tau}}{1 - e^{ke.\tau}} A_0 . e^{-ke.t}$$

1. PHƯƠNG TRÌNH NỒNG ĐỘ THUỐC THEO THỜI GIAN

$$A_n = \frac{1 - e^{n.ke.\tau}}{1 - e^{ke.\tau}} A_0 . e^{-ke.t}$$



$$A_n = \frac{1 - \frac{1}{e^{-n.ke.\tau}}}{1 - \frac{1}{e^{-ke.\tau}}} A_0 . e^{-ke.t}$$



$$A_n = \frac{1 - e^{-n.ke.\tau}}{1 - e^{-ke.\tau}} A_0 . e^{-ke.(t-(n-1)\tau)}$$

$$\Rightarrow A_n = \frac{1 - e^{-n.ke.\tau}}{1 - e^{-ke.\tau}} . A_0 . e^{-ke.t_n}$$

Lưu ý: Nếu ta cần khảo sát biến thiên nồng độ thuốc trong khoảng thời gian từ 0 đến Ʈ của liều thứ n. Khi đó chuyển gốc tọa độ đến (n-1).Ʈ và ta có t_n=t-(n-1). Ʈ

(tức là t_n là thời gian sau khi tiêm liều thứ n,

t_n=0 khi bắt đầu truyền liều mới, Ʈ >t_n>o).

1. PHƯƠNG TRÌNH NỒNG ĐỘ THUỐC THEO THỜI GIAN

$$A_n = \frac{1 - e^{-n.ke.\tau}}{1 - e^{-ke.\tau}} . A_0 . e^{-ke.t_n}$$



Tỉ số Dost = $\frac{1 - e^{-n.ke.\tau}}{1 \quad e^{-ke.\tau}}$ ⇨ $A_n - \text{Dost}. A_0 . e^{-ke.t_n}$



Chia 2 vế cho Vd ⇨ $Cp_n = \text{Dost}. Cp_0 . e^{-ke.t_n} = Dost. Cp_1$

Với Cp_1 là nồng độ thuốc tại thời điểm t_n của liều đầu tiên

2. CÁC THÔNG SỐ ĐẶC TRƯNG

Nồng độ cân bằng

- Tỉ số Dost phản ánh khả năng tích lũy của thuốc khi dùng đa liều.

$$Dost = \frac{1 - e^{-n.ke.\tau}}{1 - e^{-ke.\tau}}$$

- Khi n tăng thì tỉ số Dost càng tăng dẫn đến nồng độ thuốc nói chung sẽ tăng dần.

- Khi n -> ∞ thì $Dost = \frac{1-e^{-n.ke.\tau}}{1-e^{-ke.\tau}} \rightarrow Dost_{ss} = \frac{\mathbf{1}}{\mathbf{1-e^{-ke.\tau}}}$:

$$Cp_{ss} = \frac{1}{1 - e^{-ke.\tau}} . Cp_1$$

(Với Cp_1 là nồng độ thuốc của liều đầu tiên)

2. CÁC THÔNG SỐ ĐẶC TRƯNG

Thời gian đạt cân bằng

Quy tắc $5.t_{1/2}$:

- Đặt f_{ss} là tỉ số giữa nồng độ thuốc ở liều thứ n so với nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng C_{ss}:

  Ta có $f_{ss} = Cp/Cp_{ss}$

  $$f_{ss} = Dost/Dost_{ss} = 1 - e^{-ke.n.\tau} = 1 - e^{-0.693.\frac{n\tau}{t_{1/2}}}$$

- Sau khoảng thời gian $5.t_{1/2}$ (tức là khi $n.\tau = 5.t_{1/2}$) thì nồng độ thuốc đạt khoảng 97% nồng độ ở trạng thái cân bằng lý thuyết. Khi đó ta coi thuốc đã đạt trạng thái cân bằng về mặt thực hành.

2. CÁC THÔNG SỐ ĐẶC TRƯNG

Hệ số tích lũy

- Là tỉ lệ giữa nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng so với nồng độ thuốc ở liều đầu tiên.
- $R = \frac{C_{max,ss}}{C_{max,1}} =$ =?
- R phản ánh khả năng tích lũy thuốc khi dùng đa liều. R càng lớn thì nồng độ tại trạng thái cân bằng càng cao (so với liều đầu tiên).
- R phụ thuộc vào ke (hay $t_{1/2}$=0.693/ke) và khoảng cách đưa thuốc τ.
- $t_{1/2}$ càng dài (do bản chất của thuốc hoặc do chức năng thải trừ giảm) thì R càng lớn và thuốc càng có nguy cơ tích lũy trong cơ thể. => thận trọng khi dùng đa liều
- Nới rộng τ sẽ làm giảm hệ số tích lũy => hiệu chỉnh liều
- R không phụ thuộc vào liều!

2. CÁC THÔNG SỐ ĐẶC TRƯNG

Hệ số tích lũy

Ứng dụng trong tính liều nạp:

Ta có: $C_{ss} = R.C_1$ => $A_{ss} = R.A_1$

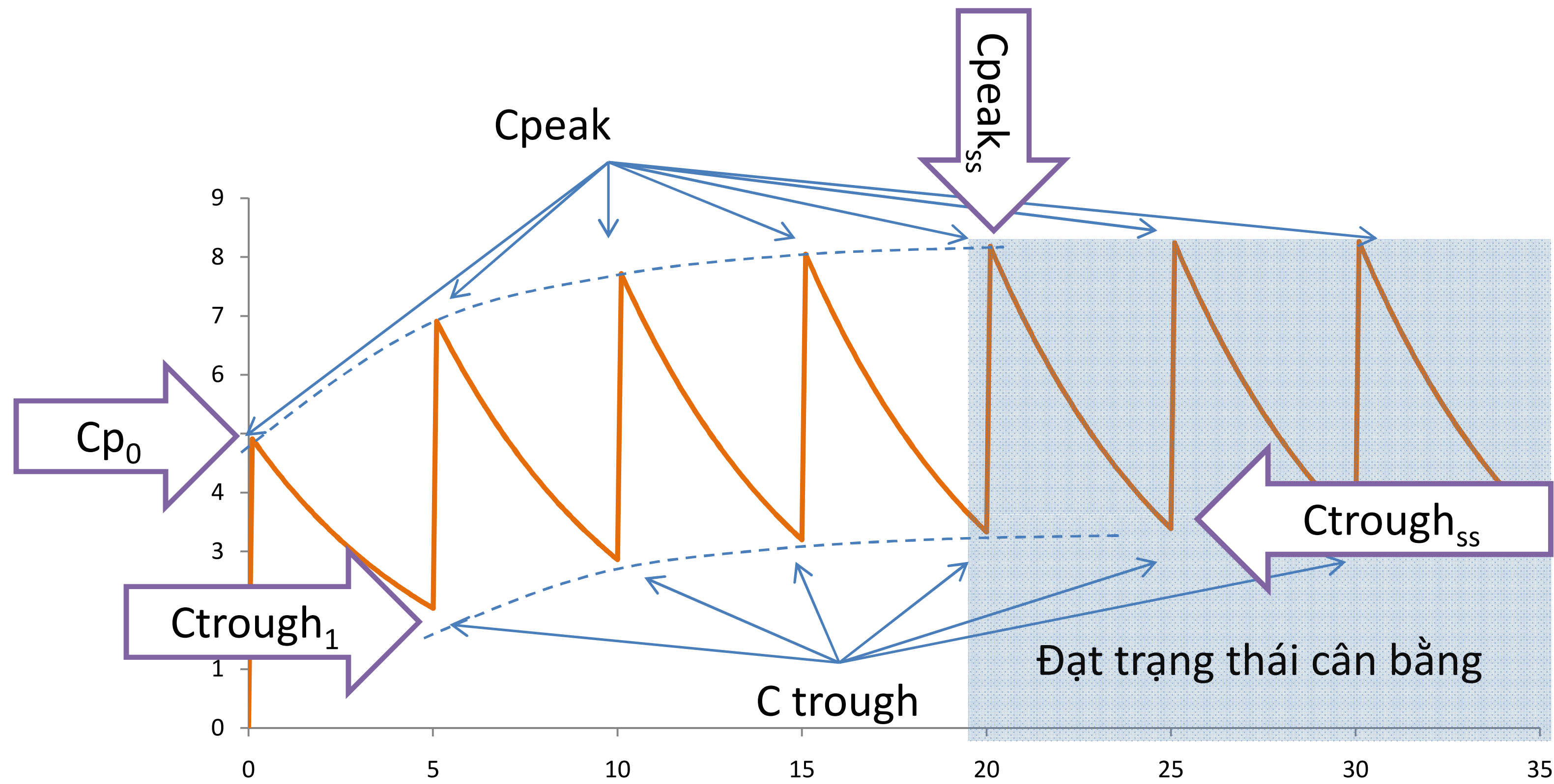
A_{ss} là lượng thuốc tại trạng thái cân bằng

A_1 là lượng thuốc tại thời điểm ban đầu (bằng liều D)

Liều nạp ($D_{nạp}$) là liều đưa lượng thuốc trong cơ thể ngay từ đầu đạt ngang lượng thuốc tại trạng thái cân bằng => $D_{nạp} = A_{ss}$

$$D_{nạp} = R.D = \frac{D}{1 - e^{-Ke.\tau}}$$

Nồng độ đỉnh và nồng độ đáy



2. CÁC THÔNG SỐ ĐẶC TRƯNG

Hệ số dao động

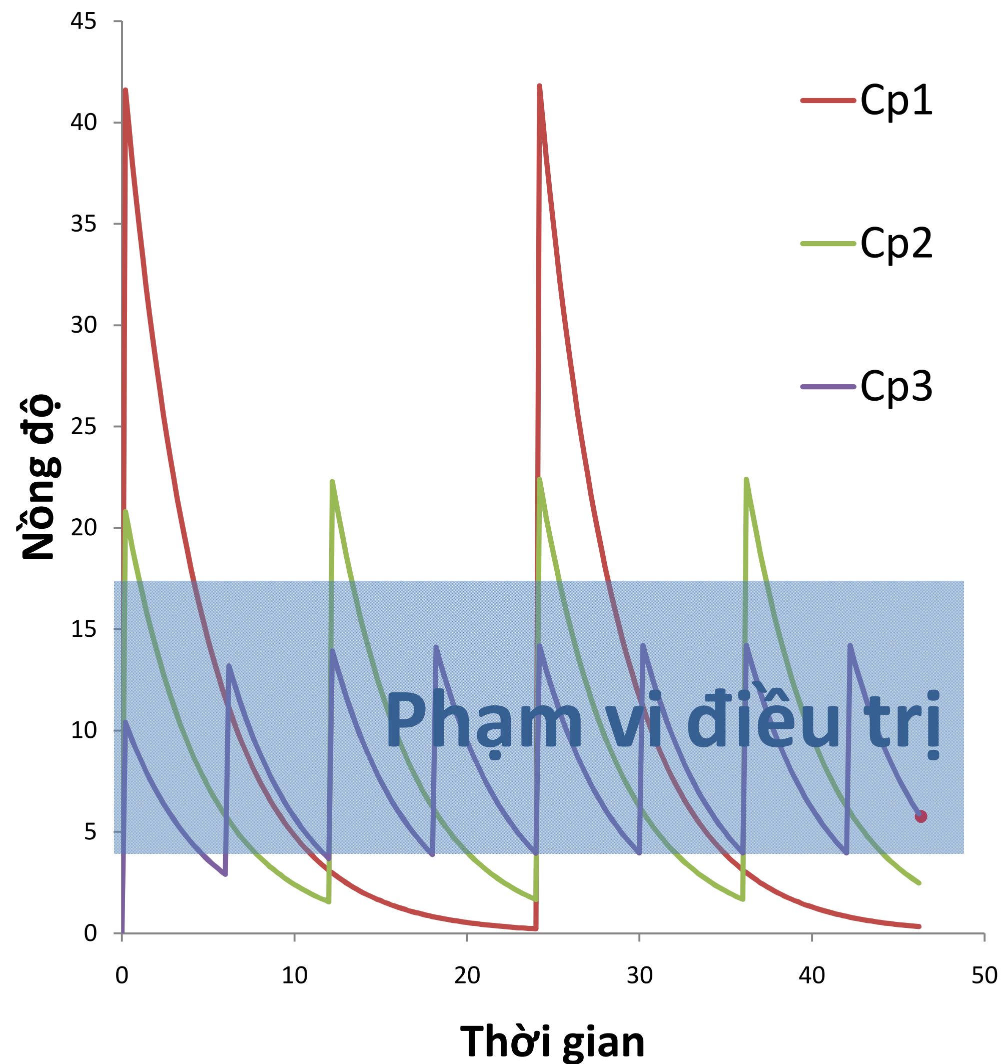
- Là tỉ lệ nồng độ đỉnh và đáy tại trạng thái cân bằng

$$\phi = \frac{Cpeak_{ss}}{Ctrough_{ss}} = \frac{Cpeak_{ss}}{Cpeak_{ss} \cdot e^{-ke.\tau}} = \frac{1}{e^{-ke.\tau}}$$

- Hệ số dao động phản ánh mức độ dao động của thuốc trong máu khi dùng thuốc đa liều
- ϕ phụ thuộc vào ke (hay t1/2) và khoảng cách đưa thuốc (τ)
- $t_{1/2}$ càng nhỏ thì ϕ càng lớn và ngược lại
- Rút ngắn τ sẽ làm giảm hệ số dao động
- ϕ không phụ thuộc vào liều

2. CÁC THÔNG SỐ ĐẶC TRƯNG

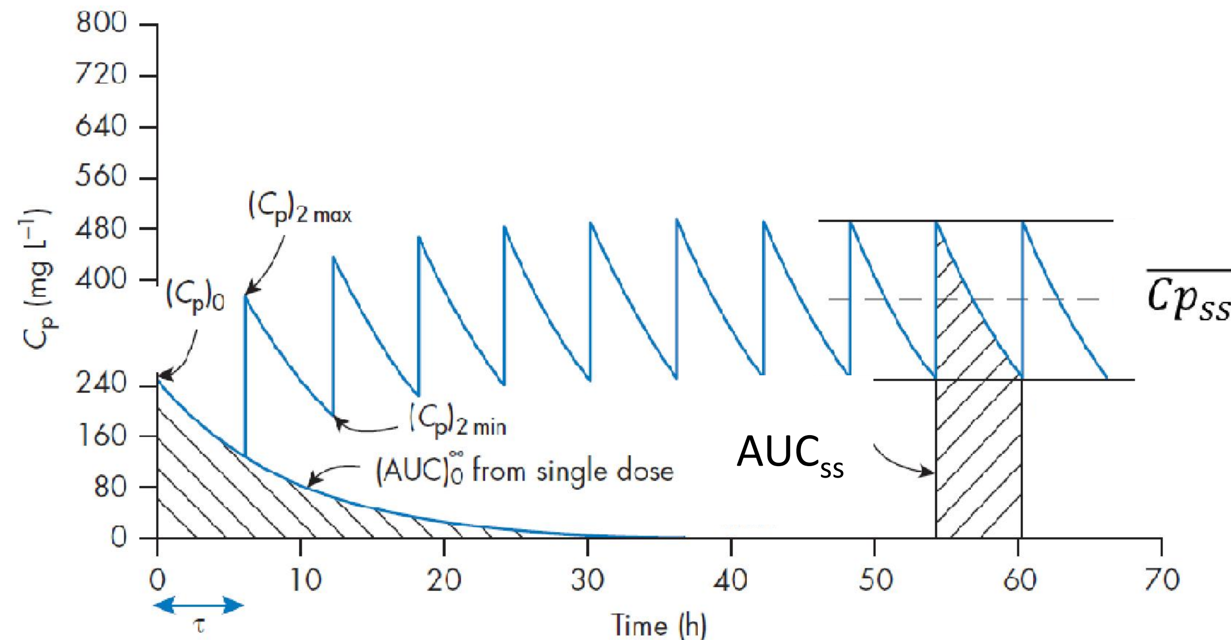
Hệ số dao động



	Cp1	Cp2	Cp3
τ	24	12	6
Liều	1000	500	250
ke	0.22	0.22	0.22
Vd	23	23	23
Cl	5.1	5.1	5.1
t1/2	3.2	3.2	3.2
AUC_{ss}	198	99	49
R	1.01	1.08	1.36
ϕ	196.4	14.0	3.7

2. CÁC THÔNG SỐ ĐẶC TRƯNG

Nồng độ trung bình ở trạng thái cân bằng



$$\overline{Cp_{ss}} = \frac{Cp_0}{ke.\tau} = \frac{D}{Vd.ke.\tau}$$

- $\overline{Cp_{ss}}$ phụ thuộc vào liều dùng, thể tích phân bố, hằng số tốc độ thải trừ ke (hay là $t_{1/2}$ của thuốc) và khoảng cách đưa thuốc

2. CÁC THÔNG SỐ ĐẶC TRƯNG

Nồng độ trung bình ở trạng thái cân bằng

- Vd và ke là hai hằng số (theo dược động học một ngăn bậc 1) => thay đổi liều dùng D hoặc khoảng cách đưa thuốc τ để $\overline{Cp_{ss}}$ đạt một mức mong muốn nào đó (trong ngưỡng điều trị) (phương pháp hiệu chỉnh liều)

  - Khi giữ nguyên τ, ta có $\overline{Cp_{ss}} = \frac{1}{Vd.ke.T}.D \Rightarrow \overline{Cp_{ss}}$ tỷ lệ thuận với liều dùng (Dược động học tuyến tính)

  - Khi giữ nguyên liều D, khoảng cách đưa thuốc τ càng lớn thì $\overline{Cp_{ss}}$ càng nhỏ



CÂU HỎI

Bác sĩ sử dụng thuốc A cho bệnh nhân có tình trạng phù, giữ nước. Biết rằng thuốc A có kích thước phân tử nhỏ, tan nhiều trong nước. Bệnh nhân có chức năng thận không đổi.

Điều gì sẽ xảy ra nếu bác sĩ vẫn giữ nguyên chế độ liều dùng?



CÂU HỎI

Một công ty đang phát triển một thuốc mới. Nghiên cứu ban đầu trên người cho thấy thuốc có CL = 15L/h và Vd = [illegible]L/kg. Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có hiệu quả tác dụng tối ưu khi Cpeak = 0.65mg/L và Ctrough = 1.05mg/L

1. Xây dựng chế độ liều (Xác định D và τ) của thuốc trên cho bệnh nhân có cân nặng 70 kg?

Ví dụ

Giải:

$Ke = Cl/Vd = ?$

$Ctrough_{ss} = Cpeak_{ss}. e^{-ke.\tau} \Rightarrow \tau = ?$

$Cpeak_{ss} = Dost_{ss} . Cp_0 = \frac{1}{1-e^{-ke.\tau}} . \frac{D}{Vd} \Rightarrow D = ?$

Ví dụ

Một công ty đang phát triển một thuốc mới. Nghiên cứu ban đầu trên người cho thấy thuốc có CL = [illegible] L/h và Vd = [illegible] L/kg. Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có hiệu quả tối ưu khi Cpeak = 0.65mg/L và Ctrough = [illegible] mg/L

1. Xây dựng chế độ liều (Xác định D và τ) của thuốc trên cho bệnh nhân có cân nặng 70 kg?
2. Tính hệ số tích lũy, hệ số dao động và tính liều nạp.

Ví dụ

Giải:

[illegible] = [illegible] = ?

[illegible] = [illegible] = ?

$[illegible]_{nạp}$ = [illegible] = ?